

**PRIORITY
DOCUMENT**

SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH RULE 17.1(a) OR (b)



REQU 15 AOUT 2003

OMPI PCT

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen:

103 03 900.7

Anmeldetag:

31. Januar 2003

Anmelder/Inhaber:

Nutrinova Nutrition Specialties & Food
Ingredients GmbH, Frankfurt am Main/DE

Bezeichnung:

Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend Levane

IPC:

A 61 K 35/78

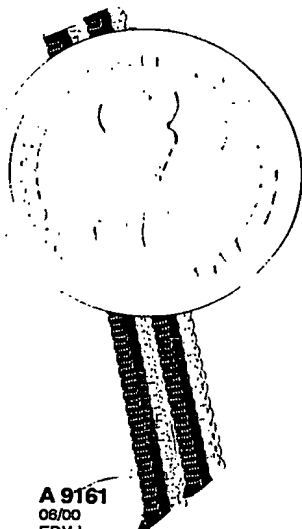
**CERTIFIED COPY OF
PRIORITY DOCUMENT**

Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.

München, den 03. Juli 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Jerofsky

BEST AVAILABLE COPY



Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend Levane

Die Erfindung betrifft eine Wirkstoffkombination zur Senkung des Cholesterinspiegels enthaltend mindestens ein Levan sowie mindestens einen cholesterinsenkenden
5 Wirkstoff. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoffkombinationen sowie ihre Verwendung.

Im Rahmen einer unausgewogenen Ernährung zeigt sich bei breiten Bevölkerungsschichten ein überhöhter Gehalt an Blutfettwerten, insbesondere an Blutcholesterinwerten. Ein Cholesterinwert von über 200 mg/dl, insbesondere LDL-Cholesterinwerte über 130 mg/dl, wird als einer der Hauptrisikofaktoren für Herz/Kreislaufkrankungen angesehen. Daher ist eine therapeutische Behandlung im Falle von wesentlich erhöhten Cholesterinwerten, insbesondere LDL Cholesterin und erhöhten Blutfettwerten dringend geboten. Hierzu wurden ein Reihe von Lösungsansätzen bisher
15 beschrieben. Neben der meist nur schwach wirksamen Umstellung der Lebens- und Ernährungsweise wurde eine Reihe spezieller Wirkstoffe entwickelt, die auf unterschiedliche Weise in die Aufnahme und den Stoffwechsel von Cholesterin eingreifen. Dies sind unter anderem pharmakologisch wirksamen Substanzen wie Statine (s. z. B. US-A-4,231,938; US-A-4,444,784; US-A-4,346,227), Inhibitoren der Gallensäureresorption (s. z. B. US-A-5,998,400; US-A-6,277,831; US-A-6,221,897) oder Gallensäuresequestrantien (s. z. B. US-A-4,027,009). Alle diese Wirkstoffe müssen unter
20 ärztlicher Verordnung und Kontrolle eingenommen werden.

Zu den Wirkstoffen können auch aus pflanzlichen Quellen isolierte Cholesterinsenker
25 gezählt werden. Hier ist in erster Linie die cholesterinsenkende Wirkung einer Gruppe von Pflanzensterinen, insbesondere Phytosterole, Phytostanole und die Ester der genannten Verbindungsklassen (s. z.B. WO-A-96/38047, WO-A-99/56558, US-A-6,087,353) zu nennen. Vor allem letztere sind aber nicht für alle Bevölkerungsgruppen zum Verzehr geeignet (z.B. Ausschluss für Schwangere oder Kleinkinder) und oftmals
30 in ihrer Anwendung beschränkt. Weitere natürliche cholesterinsenkende Wirkstoffe schließen auch Extrakte aus weiteren pflanzlichen Quellen ein wie z. B. Artischocken-

extrakte, tocotrienolreiche Extrakte, Knoblauch oder Guglipidextrakte.

Demgegenüber stehen Lebensmittelkomponenten, die mehrfach gezeigt haben, dass sie bei ausreichender Aufnahme signifikant das Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen vermindern können, insbesondere auch durch Senkung erhöhter Cholesterinspiegel. Es ist allgemein bekannt, dass eine ballaststoffreiche Ernährung im Vergleich zu einer ballaststoffarmen Diät mit einem niedrigeren Risiko von Herz-Kreislauf-erkrankungen verbunden ist. Neben Vollkorngetreide (Weizen, Hafer, Gerste, Roggen, aber auch Getreidekleien wie Haferkleie, Reiskleie, Weizenkleie, Sojakleie usw.), die allgemein ballaststoffreich sind, können auch andere Ballaststoffe einen Beitrag zur Reduktion des Herz-Kreislauf-Risikos und erhöhten Cholesterinspiegels leisten. So zeigen eine Reihe von wasserlöslichen Ballaststoffen, wie z. B. β -Glucan (aus Hafer oder Gerste), Psyllium, Pektin oder Guargummi eine senkende Wirkung auf den Blutzucker- und Cholesterinspiegel (Brown et al. 1999; Am. J. Clin. Nutr. 69: 30-42).

Es sind weiterhin als Lebensmittelkomponenten Levane bekannt, die Serumcholesterinwerte selektiv, d.h. ohne Senkung des Triglycerol- oder Glucosespiegels, im Serum signifikant senken können (Yamamoto et al. 1999, J. Nutr. Biochem. 10, 13-18, und Yamamoto et al. 2000, Hydrocolloids Part 2, Fundamentals and Application in Food, Biology and Medicine, Elsevier, 2000, 399-404).

Die erreichbaren Effekte liegen bei all diesen Lebensmittelkomponenten aber deutlich unter denen, die mit therapeutischen Wirkstoffen erreicht werden, und damit weitaus niedriger als wünschenswert. Auch wenn eine mit Ballaststoffen, insbesondere mit Levanen, angereicherte Diät einen Beitrag zur Kontrolle des Cholesterinspiegels und der Blutfettwerte leisten kann, ist sie in vielen Fällen, insbesondere bei sehr hohen Cholesterinspiegeln (Gesamtcholesterin > 300 mg/dl), zur nachhaltigen Absenkung nicht ausreichend.

Eine cholesterinsenkende Wechselwirkung zwischen Lebensmittelkomponenten, insbesondere Ballaststoffen wie Levanen, und cholesterinsenkenden Wirkstoffen ist

nicht bekannt. Erst recht keine syneristische. Innerhalb der Gruppe der Lebensmittelkomponenten ist beispielsweise sogar eine antagonistische Wirkung der wasserlöslichen Ballaststoffe, z.B. von Johannisbrotkernmehl, mit wasserunlöslichen Fasern des Johannisbrotfruchtfleisches beschrieben worden (Peres-Olleros et al. 1999; J. Sci. Food Agric. 79, 173-178).

Die rein pharmakologischen Cholesterinsenker haben den Nachteil, dass zur Erreichung der Therapieziele zum Teil erhebliche Konzentrationen eingesetzt werden müssen. Dabei können unerwünschte, zum Teil lebensbedrohliche Nebenwirkungen auftreten, auch in Kombination mit anderen Therapiemitteln. Kombinationstherapien zur Erhöhung der Wirksamkeit mit verschiedenen cholesterinsenkenden Wirkstoffen oder auch anderen Therapiemitteln wie z.B. für Herz-Kreislaufkrankungen sind aufgrund verschiedener gefährlicher Kontraindikationen nicht immer nutzbar. So zeigen z. B. Kombinationen von Fibraten mit Statinen eine erhöhte Gefahr für Myopathiesyndrome, die im Fall von Kombinationen von Cerivastatin mit Gemfibrozil sogar tödlich enden konnten.

Des weiteren sind Sättigungseffekte bekannt, welche bewirken, dass mit einer erhöhten Aufnahme des Wirkstoffs nur noch geringfügige zusätzliche Reduktionen des Cholesterinspiegels erzielt werden. Ein weiterer Nachteil sind die hohen Kosten, die bei Langzeittherapien mit den meist sehr teuren pharmakologischen Cholesterinsenkern auftreten.

Bei den aus pflanzlichen Quellen isolierten Cholesterinsenkern (z.B. Phytosterine) gibt es Mengenbegrenzungen, um unerwünschte Nebenwirkungen zu vermeiden.

Es besteht daher nach wie vor ein Bedarf an cholesterinsenkenden Mitteln, die bei gleicher oder sogar verbesserter Wirksamkeit die verabreichten Mengen des jeweiligen Wirkstoffes reduzieren und somit die eventuell vorhandenen Nebenwirkungen und Kosten insbesondere von Langzeittherapien verringern.

Diese Aufgabe wird gelöst durch Bereitstellen einer Wirkstoffkombination zur Senkung des Cholesterinspiegels, enthaltend mindestens einen Ballaststoff, insbesondere ein Levan, sowie mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff.

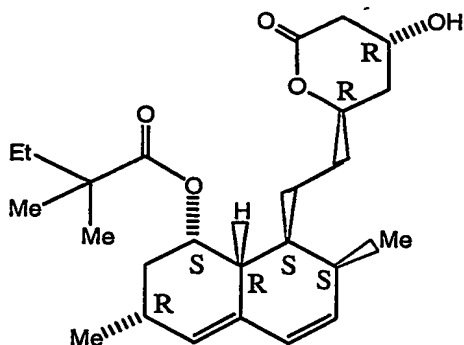
- 5 Unter Ballaststoffen im erfindungsgemäßen Sinn werden Bestandteile der Pflanzenzellen und/oder isolierte natürliche oder durch technologische Verfahren gewonnene Kohlenhydrate verstanden, die durch das menschliche Enzymsystem im Dünndarm nicht zu resorbierbaren Komponenten abgebaut werden. Sie können aber teilweise oder vollständig von der Dickdarmflora fermentiert werden. Die Ballaststoffe können beispielsweise aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen ausgewählt werden: Vollkorngetreide (Weizen, Hafer, Gerste, Roggen), Haferkleie (β -Glukan), Reiskleie, Maiskleie, Gerste, Flohsamenschale (Psyllium), Guar, Johannisbrotkerne, Traganth, Pektin, nicht verdaubare Oligosaccharide, Johannisbrotfruchtfleisch, Leinsamen, Sojaballaststoff, Sojakleie, Dextrine, Arabinoxylane, Arabino-
15 galactane, resistente Stärken und β -Polyfructane.

- Bevorzugter Ballaststoff im Sinne der Erfindung ist Levan, ein β -2,6,-Polyfructan welches je nach Gewinnung oder Herstellung zusätzliche β -2,1-fructofuranosyl Bindungen und Molekulargewichte (M_w) zwischen 10^3 und 10^7 aufweisen kann. Der
20 Ballaststoff kann z.B. so hergestellt werden, dass Saccharose in einer biokatalytischen Reaktion mit Hilfe eines Enzyms der katalytischen Aktivität einer Levansucrase zu Levan umgesetzt und anschließend filtriert, gewaschen und getrocknet wird. Dabei kann Levansucrase allein oder gemeinsam mit weiteren Glycosyltransferasen zur Herstellung verzweigter Levane eingesetzt werden. Bevorzugt ist das Verfahren nach
25 WO 99/40217 oder WO 00/31287. Besonders bevorzugt ist eine Steuerung des Herstellprozesses in der Art, dass besonders langkettige Levane mit hohen Molmassen $> 5 \cdot 10^5$ hergestellt werden. Die so gewonnenen Präparate zeigen eine ausgeprägte hypocholesterolämische Wirkung und können zur Anreicherung von Lebensmitteln genutzt werden.

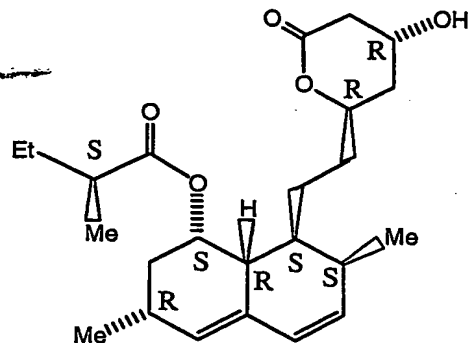
Unter cholesterinsenkenden Wirkstoffen im erfindungsgemäßen Sinn werden Wirkstoffe verstanden, die einen erhöhten Cholesterinspiegel (> 200 mg/dl), insbesondere LDL Cholesterolspiegel > 130 mg/dl, senken können. Diese sind dadurch gekennzeichnet, dass sie spezifisch bestimmte Stoffwechselprozesse beeinflussen und dadurch sekundär zu einer Senkung des LDL Cholesterins und des Gesamtcholesterins (in der Regel zwischen 10 bis 55 %) führen.

Zu den Wirkstoffen im Sinne der Erfindung zählen cholesterinsenkende Stoffe aus der Gruppe der Statine, der Gallensäurenresorptionsinhibitoren und Gallensäurensequestrantien, Cholesterinabsorptionsinhibitoren, Fibrate, Nicotinsäurederivate, aber auch die Gruppe der Phytosterine und pflanzlichen Stanole sowie cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte.

Unter der Wirkgruppe Statine werden Verbindungen wie Lovastatin [s. Formel 1 unten] (z. B. US-A-4,231,938), Paravastatin (z. B. US-A-4,346,227), Simvastatin [s. Formel 2 unten] (z. B. US-A 4,444,784), Fluvastatin (z. B. US-A-5,354,772), Atorvastatin (z. B. US-A-5,273,995) oder Cerivastatin (z. B. US-A-5,177,080) verstanden, die spezifisch über eine Hemmung der Cholesterinsynthese (HMG CoA Reduktase Inhibitoren) in der Leber wirken. Diese Wirksubstanzen sind mehrfach beschrieben und werden zur Cholesterinabsenkung als Arzneimittel und zur Therapie (z. B. US-A-6,180,660) breit eingesetzt.

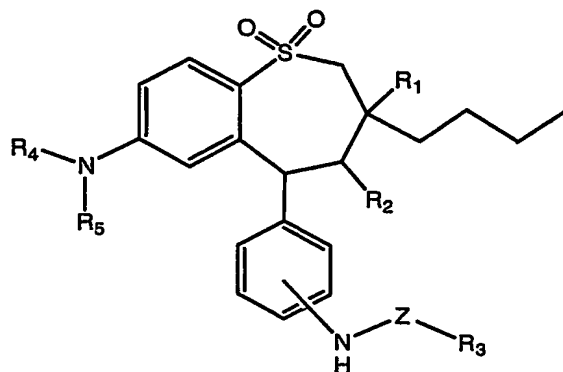


Formel 1: Lovastatin



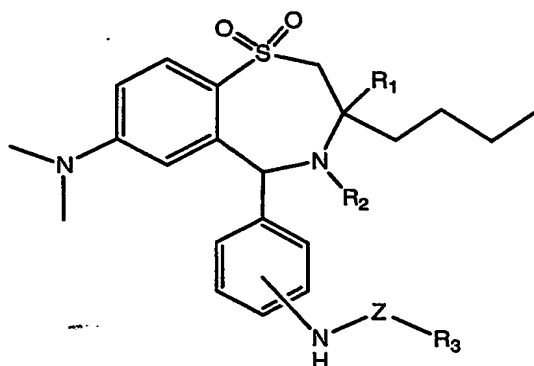
Formel 2: Simvastatin

Unter Inhibitoren der Gallensäurenresorption im Sinne der Erfindung werden Substanzen verstanden, die die Wiederaufnahme von Gallensäuren im Darm/Ileum über einen Rezeptor-vermittelten Prozeß verhindern. Dies sind insbesondere Benzothiazepinderivate (z. B. US-A-5,998,400, US-A-6,277,831), Benzothiepin-1,1-dioxid-derivate (z. B. US-A-6,221,897, WO-A-97/33882), insbesondere Verbindungen gemäß den Formeln 3 und 4 unten, die spezifisch im Darm, insbesondere im Ileum, eine Blockade der Gallensäurerückresorption, bewirken.



Formel 3: Benzothiepin-Derivate

(mit $R = C_6H_4NHZR_3$; $R^1, R^4, R^5 = Me, Et, Pr, Bu$; $R^2 = H, OH, NH_2, \text{Amino(alkyl)}$; $R^3 = \text{Zuckerrest}$; $Z = -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-}$, $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-NH-}$, $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-O-}$, $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-(C=O)}_m$ oder eine kovalente Bindung; $n = 0$ oder 1 ; $m = 0$ oder 1 , sowie deren Salze)



Formel 4: Benzothiazepin-Derivate

(mit $R^1 = Me, Et, Pr, Bu$; $R^2 = H, OH$; $R^3 = \text{Zuckerrest}$; $Z = -(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-}$, $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-NH-}$, $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-O-}$, $-(C=O)_n-(C_0-C_{16})\text{-Alkyl-(C=O)}_m$ oder eine kovalente Bindung; $n = 0$ oder 1 ; $m = 0$ oder 1 , sowie deren Salze)

Gallensäuresequestrantien wirken im Darm als polymere Ionenaustauscherharze spezifisch auf Gallensäuren aber auch Cholesterin und führen zu einer verstärkten Exkretion der genannten Stoffe. Zu dieser Wirkstoffgruppe zählen u.a. Cholestyramin, Colestipol oder Colesevlam Hydrochlorid. Die beiden genannten Verbindungen zeichnen sich durch eine deutlich schwächere Wirksamkeit aus als Statine oder Inhibitoren der Gallensäureresorption.

Cholesterinabsorptionsinhibitoren sind Wirkstoffe, die im Darm den Rezeptor-vermittelten Transport von Cholesterin inhibieren und somit die Ausscheidung des Cholesterins erhöhen, was letztendlich zu einer moderaten Absenkung der Serumcholesterinspiegel führt. Dazu zählen insbesondere Hydroxy-substituierte Azetidinon Cholesterinabsorptionsinhibitoren der Gruppe 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(S)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon) und 1-(4-fluorophenyl)-3(R)-[3(R)-(4-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4(S)-4-hydroxyphenyl)-2-azetidinon) und ihre pharmakologisch wirksamen Salze oder auch substituierte β -Lactam Cholesterinabsorptionsinhibitoren (z. B. WO-A-95/35277, WO-A-02/058733, WO-A-02/50060).

Zur Gruppe der Fibrate gehören u. a. Clofibrat, Etophyllinclofibrat, Bezafibrat, Ciprofibrat, Clinofibrat, Binifibrat, Lifibrol, Fenofibrat, Gemfibrozil oder Etofibrat. Je nach Krankheitsbild haben Fibrate eine moderat senkende Wirkung auf LDL-Cholesterin, bei leichter Verbesserung der HDL-Cholesterinwerte. Serumtriglyderide werden durch Fibrate stärker beeinflusst.

Nicotinsäurederivate im Sinne der Erfindung sind natürliche oder synthetisch hergestellte Nicotinsäure, ihre Ester oder synthetischen Derivate wie z.B. Niceritrol, Nicofuranose, β -Pyridylcarbinol oder Acipimox. Diese Substanzgruppe hat einen moderaten Effekt auf Gesamt- und LDL-Cholesterin, bei gleichzeitig verbesserten HDL-Cholesterinspiegeln.

Unter Phytosterinen im Sinne der Erfindung werden 4-Demethylsterine, 4-Monomethylsterine und 4,4-Dimethylsterine und die jeweiligen Ester, sowie pflanzliche Extrakte, Mischungen und Lebensmittel reich an Phytosterinen verstanden. Dazu zählen β -Sitosterol, Campesterol, Stigmatosterol, Brassicasterol, Desmosterol, Chalinosterol, Poriferasterol, Clionasterol und alle ihre natürlichen oder synthetischen oder isomeren Derivate. Unter pflanzlichen Stanolen werden hydrierte Pflanzensterine verstanden, wie z.B. Campestanol, Sitostanol und die jeweiligen Ester sowie pflanzliche Extrakte, Mischungen und Lebensmittel reich an pflanzlichen Stanolen.

Weitere pflanzliche Extrakt mit cholesterin-senkender Wirkung schließen u.a. Artischockenextrakte und Extrakte aus Knoblauch und GuggulipidGuggulipid mit ein. Sie wurden schon lange als Naturheilmittel eingesetzt und zeigen moderate Wirksamkeit auf den Gesamt- und LDL-Cholesterinspiegel.

5

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten neben dem Ballaststoff, insbesondere dem Levan, mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff. Darüber hinaus können die cholesterinsenkenden Mittel übliche Additive wie Lösungsmittel, Füllstoffe, Trägerstoffe wie Methylcellulose, süßende Kohlenhydrate und andere Süßungsmittel, Aromen, Antioxidantien und Konservierungsmittel enthalten. Die Kombination von Ballaststoff, insbesondere von Levan, und mindestens einem Wirkstoff kann auch in Form von zwei oder mehreren verschiedenen Darreichungsformen verabreicht werden. Dabei bieten sich für die Ballaststoffe, insbesondere das Levan, gängige Lebensmittelapplikationen wie Backwaren, Cerealien, Snack- oder Fruchtriegel oder Getränkepulver an. Darüber hinaus ist auch der direkte Zusatz des Ballaststoffes, insbesondere des Levans, in Lebensmitteln eigener Herstellung sowie ein Einsatz in Nahrungsergänzungsmittel-typischer Form (u.a. Tabletten, Dragees, Hart- oder Weichkapseln, Sachets, Granulate, Riegel usw.) möglich, während die Wirkstoffe eher in Arzneimittel-typischer Weise verabreicht werden (u.a. Tabletten, Dragees, Hart- oder Weichkapseln, Sachets, Granulate usw.).

15

20

Die erfindungsgemäßen Mittel enthalten die Wirkstoffe in Mengen, die bei 2- bis 4-maliger täglicher Verabreichung zur Erzielung des therapeutischen Effektes erforderlich sind.

25

Die Levankomponente ist in den erfindungsgemäßen Mitteln in Konzentrationen enthalten, die eine deutliche Cholesterinsenkung bewirken. Die Tagesdosis an Levan kann dabei im Bereich von 1 bis 25 g, üblicherweise von 5 bis 15 g, liegen.

30

Sie wird in diesen Mengen in Kombination mit den tagesüblichen Dosen der Wirkstoffe eingesetzt, wenn eine besonders weitgehende Reduktion des Cholesterinspiegels

angestrebt wird. Für die bisher für Einzelanwendung notwendigen Konzentrationen an Wirkstoffen können die Einsatzkonzentrationen aufgrund von Synergien um bis zu 50 bis 90 % reduziert werden. Die ggf. vorhandenen Additive können in Konzentrationen zweckmäßigerweise von 1 bis 90 Gew.-%, insbesondere von 10 bis 60 Gew.-%, (bezogen auf die jeweilige Zubereitungsform) zugesetzt werden.

Die Aufnahme der erfindungsgemäßen Mittel kann zu einem bestimmten Tageszeitpunkt erfolgen oder über den Tag verteilt, wobei die Mengenverhältnisse von Wirkstoff und Ballaststoff, insbesondere Levan, bei der Aufnahme kleinerer Dosen den oben genannten Verhältnissen entspricht.

Zur Herstellung der erfindungsgemäßen Mittel kann bevorzugt so verfahren werden, dass die gewünschten Mengen an Ballaststoff, insbesondere an Levan, und Wirkstoff miteinander gemischt werden, sprühgetrocknet werden, vom Lösungsmittel befreit, agglomeriert und/oder instantisiert werden. Des weiteren können alle gängigen lebensmitteltechnologischen aber auch gallenischen Herstellungsverfahren wie Pressen, Kneten oder Dragieren verwendet werden.

Bei der gemeinsamen Verabreichung gemäß vorliegender Erfindung wurde überraschend gefunden, dass die kombinierte Aufnahme von Ballaststoffen, insbesondere von Levan, und cholesterinsenkenden Wirkstoffen zu einer deutlich stärkeren Absenkung des Cholesterinspiegels führt, als die Summe der Effekte bei Verabreichung der Einzelkomponenten. Besonders überraschend dabei ist, dass die zusätzliche Gabe von Ballaststoffen, insbesondere von Levan, zu den Wirkstoffen die Aktivität der Wirkstoffe nicht durch unspezifische Interferenz herabsetzt, sondern dass die beobachteten Wirkungen deutlich über die bei einzelner Verabreichung beider Stoffe erreichbaren Wirkungen hinausgehen.

Die erfindungsgemäßen Mittel erlauben damit, eine therapeutisch oft wünschenswerte, stärkere Absenkung des Cholesterinspiegels als bisher zu erreichen oder Effekte in vergleichbarer Höhe wie bisher, jedoch mit geringeren Wirkstoffmengen zu erzielen.

Insbesondere können somit unerwünschte Nebenwirkungen, welche häufig bei der Verabreichung von cholesterinsenkenden Wirkstoffen auftreten, vermindert oder gänzlich vermieden werden. Die erfindungsgemäße Wirkstoffkombination stellt damit einen wesentlichen Fortschritt in der medikamentösen Therapie der Hypercholesterinämie oder Hyperlipidämie dar.

Die erfindungsgemäßen Mittel werden zweckmäßigerweise in einer geeigneten, auf die am besten wirkenden Mengenverhältnisse abgestimmten, Zubereitung eingesetzt. Dafür kommen z. B. pulver- oder tablettenförmige Zubereitungen zur Auflösung aber auch Kautabletten in Frage. Diese Zubereitungen können außerdem weitere Inhaltsstoffe (Additive) zur Verbesserung der Auflösung wie lösliche Trägerstoffe, Tablettensprengmittel wie z.B. Stärke, Cellulose, Bentonit, Pektin oder Peroxide und Carbonate in Kombination mit organischen Säuren, und allgemein Farbstoffe, Süßungsmittel wie Saccharose, Glucose, Fructose und andere Kohlenhydrate, Zuckeralkohole wie z. B. Sorbit, Xylit, Maltit und Isomalt oder Süßstoffe wie z. B. Acesulfam-K, Cyclamat, Saccharin, Sucralose oder Aspartam und insbesondere Aromastoffe zur Verbesserung der Akzeptanz enthalten.

Die erfindungsgemäßen Mittel lassen sich aber auch getrennt in Form einer Arzneimittelzubereitung des Wirkstoffs und in Form eines den Ballaststoff, insbesondere das Levan, enthaltenden Lebensmittels oder Nahrungsergänzungsmittels verabreichen. Für den Wirkstoff kommen dabei die gängigen Arzneimitteldarreichungsformen wie Tablette, Kapsel, Lösung zur Einnahme als Tropfen oder aufzulösende pulverförmige Zubereitung oder Granulate in Frage. Bei dieser Kombinationstherapie eignet sich als Ballaststoff, insbesondere Levan, enthaltendes Lebensmittel grundsätzlich jedes Lebensmittel, in das der Ballaststoff, insbesondere das Levan, eingearbeitet werden kann, wobei sich Grenzen aus den Eigenschaften der Lebensmittelkomponente wie aus dem vorgesehenen Verwendungszweck ergeben. Besonders geeignet wären demnach Lebensmittel auf Getreidebasis wie Backwaren, Cerealien, Snack- und Fruchtriegel, Desserts, spezielle Diätzubereitungen wie Getränke und insbesondere Pulvergetränke auf der Basis von Milch, Frucht-

konzentraten oder -pulvern, Kohlenhydraten oder Zuckeralkoholen. Bei Phytosterinen und Pflanzenstanolen kommen darüber hinaus fetthaltige Lebensmittel in Frage wie z.B. Pflanzenstreichfette, Dressings und Milchprodukte.

- 5 Im Folgenden wird die Erfindung anhand eines Beispiels näher erläutert.

Beispiel

Pulverförmige Zubereitung (für eine Portionsgröße)

Lovastatin (MSD Sharp and Dome GmbH, D-85540 Haar)	10 mg
Levan	3 g
Xanthan (Stabilisator)	150 mg
Vanillin	15 mg

- 15 Das Präparat in 150 ml lauwarmen Milch durch Umrühren suspendieren und trinken.

* * * * *

5 Patentansprüche

- 1) Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend mindestens einen Ballaststoff und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff.
- 10 2) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff ausgewählt ist aus einer Gruppe enthaltend Vollkorngetreide, Haferkleie, β -Glukan, Reiskleie, Maiskleie, Gerste, Flohsamenschale (Psyllium), Guar, Johannisbrotkerne, Traganth, Pektin, nicht verdaubare Oligosaccharide, Johannisbrotfruchtfleisch oder ein aus Johannisbrotfruchtfleisch gewonnenes
15 Produkt, Leinsamen, Sojaballaststoff, Sojakleie, Dextrine, Arabinoxylane, Arabinogalactane, resistente Stärke und β -Polyfructane oder Mischungen von diesen.
- 20 3) Mittel nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, dass der Ballaststoff ein Levan oder ein verzweigtes Levan ist.
- 25 4) Mittel nach einem oder nach mehreren der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, dass der Wirkstoff ausgewählt wird aus einer oder mehreren der folgenden Substanzen: Statine, Inhibitoren der Gallensäurenresorption, Cholesterinabsorptionsinhibitoren, Fibraten, Nicotinsäurederivaten, Gallensäuresequestrantien, Phytosterinen, pflanzlichen Stanolen sowie cholesterinsenkende pflanzliche Extrakte.
- 30 5) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat enthaltend mindestens einen Ballaststoff und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff in getrennten Darreichungsformen.
- 6) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat nach Anspruch 5, bei dem der Ballaststoff in einem Lebensmittel enthalten ist.

7) Cholesterinsenkendes Kombinationspräparat nach Anspruch 5 oder 6, bei dem der Wirkstoff in einem Lebensmittel oder in einem Arzneimittel enthalten ist.

5 8) Verfahren zum Herstellen eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass man mindestens einen Ballaststoff und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff miteinander vermischt.

9) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zum Herstellen eines Arzneimittels.

10) Verwendung nach Anspruch 9 zum Herstellen eines cholesterinsenkenden Arzneimittels.

15 11) Verwendung nach Anspruch 9 zum Herstellen eines Arzneimittels zur Prophylaxe von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder Arteriosklerose.

12) Verwendung eines Kombinationspräparates nach einem der Ansprüche 5 bis 7 zum Herstellen eines Arzneimittels.

20 13) Verwendung nach Anspruch 12 zum Herstellen eines cholesterinsenkenden Arzneimittels.

14) Verwendung nach Anspruch 12 zum Herstellen eines Arzneimittels zur Prophylaxe von Hypercholesterolämie, Hyperlipidämie oder Arteriosklerose.

25 15) Verwendung eines Mittels nach einem der Ansprüche 1 bis 4 zum Herstellen von "pet food" als "heart food" für Haustiere.

5 Zusammenfassung

Cholesterinsenkendes Mittel, enthaltend Levane

10

Die Erfindung betrifft eine cholesterinsenkende Wirkstoffkombination, enthaltend mindestens einen Ballaststoff, insbesondere ein Levan, und mindestens einen cholesterinsenkenden Wirkstoff. Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Wirkstoffkombinationen sowie ihre Verwendung in

15 Nahrungsmitteln und zum Herstellen von Arzneimitteln.

* * * * *

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ BLACK BORDERS
- ☐ IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES
- ☒ FADED TEXT OR DRAWING
- ☒ BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING
- ☐ SKEWED/SLANTED IMAGES
- ☐ COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS
- ☐ GRAY SCALE DOCUMENTS
- ☒ LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT
- ☒ REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY
- ☐ OTHER: _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.